

Vérnyomáscsökkentők alkalmazása a cardiovascularis betegség megelőzésében

PÁLL Dénes

A közelmúltban jelent meg az Európai Hypertonia Társaság frissített ajánlása, amelyet néhány hónap múlva az új hazai irányelv követett. A terápiával kapcsolatos bizonyítékok fokozatos növekedése tette szükségessé az új ajánlások elkészítését.

A közlemény célja Law és munkatársai a British Medical Journal hasábjain 2009-ben megjelent közleményének kivonatos ismertetése. Az angol szerzők munkája 147 véletlen besorolásos vizsgálat metaanalízisére támaszkodik, a vérnyomáscsökkentő gyógyszereknek a szív- és érrendszeri események megelőzésében betöltött szerepét vizsgálja.

Célkitűzés

A vizsgálat célkitűzése a különböző vérnyomáscsökkentők hatékonyságának a meghatározása a coronariaesemény (halálos és nem halálos szívinfarktus, hirtelen szívhalál) és a stroke megelőzése szempontjából, illetve annak az elemzése, hogy kik számára előnyös a gyógyszeres vérnyomáscsökkentő kezelés.

Betegek és módszerek

A Medline adatbázisát 1966 és 2007 között áttekintve 147 coronariaeseményt és stroke-ot rögzítő, vérnyomáscsökkentővel kapcsolatos véletlen besorolásos vizsgálat eredményét használták fel. Összesen 22 000 coronariaeseményt és 12 000 stroke-ot elemeztek.

Csak véletlen besorolásos vizsgálatokat vontak be a metaanalízisbe. Kizárták azokat, akiknél a vérnyomáscsökkentés mellett egyéb intervenció is történt (például lipidcsökkentés). Nem elemezték a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek adatait, mivel náluk feltételezhetőleg eltérő folyamatok mennek végbe. Szintén nem szerepeltek a metaanalízisben azok a munkák, ahol a követési idő rövidebb, mint hat hónap, illetve ha kevesebb, mint öt esemény fordult elő.

Az összesen 464 000 beteget csoportosították aszerint, hogy 1. nem ismert szív- és érrendszeri betegség, 2. ismert szívbetegség (akut szívinfarktus vagy coronariabetegség, illetve szív elégtelenség), vagy 3. ismert

korábban lezajlott stroke vagy azzal ekvivalens esemény.

A vizsgálatok közül 108 placebokontrollos volt, 46 esetben pedig különböző vérnyomáscsökkentők hatékonyságát hasonlították össze. Hét vizsgálat mindkét elemzésben szerepelt.

Eredmények

Képes-e a coronariabetegeknek adott béta-blokkoló – a vérnyomás csökkentésén túl – mérsékelni az újabb coronariaesemény valószínűségét?

A placebokontrollos vizsgálatok: A 37 vizsgálat metaanalízise alapján – az aktív kezelésben nem részesült csoporthoz képest – 29%-ban [relatív kockázat (relative risk, RR) 0,71; 95%-os megbízhatósági tartomány (confidence interval, CI) 0,66–0,78] csökkent az ismételt coronariaesemény gyakorisága béta-blokkoló alkalmazása esetén. Ez szignifikánsan meghaladta a többi vérnyomáscsökkentővel coronariabetegek esetében elért eredményt (15%, $p < 0,001$), illetve a béta-blokkoló kockázatsökkentő hatását nem coronariabetegek esetén. Az ismételt coronariaeseménnyel kapcsolatban a béta-blokkolók kedvező hatása akkor érvényesült, ha akut szívinfarktus követően röviddel kezdték el alkalmazni (RR: 0,69, 95% CI: 0,62–0,76). Krónikus coronariabetegségben, ha a szívinfarktus régebben, évekkel korábban zajlott, a béta-blokkolók alkalmazásakor csak 13%-os tendenciózus különbséget észleltek (RR: 0,87, 95% CI: 0,71–1,06). A coronariabetegségben nem szenvedőknek adott béta-blokkoló a placebohoz képest csak marginális, 11%-os előnyt hozott (RR: 0,89, 95% CI: 0,78–1,02). A további vérnyomáscsökkentők placebóval összehasonlítva 15%-os, szignifikáns kockázatsökkenést eredményeztek (RR: 0,85, 95% CI: 0,81–0,89).

A vérnyomáscsökkentők összehasonlításán alapuló vizsgálatok: A béta-blokkolókat a további vérnyomáscsökkentőkkel összehasonlítva friss szívinfarktus el nem

A vérnyomáscsökkentés mérsékli a cardiovascularis kockázatot.

Kivonatos ismertetés. Megjelent: Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009;338:b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.

szenvedett coronariabetegek esetében nem észleltek speciális hatást (RR: 0,99, 95% CI: 0,82–1,20), vagyis a különböző antihipertenzív szerek hatásossága megegyezett.

Összegezve, akut szívinfarktust követően a béta-blokkolók rövid távú (egy-két éves) alkalmazása nagyobb mértékű kockázatsökkenést eredményez, mint más szerek. A hatás néhány év múlva eltűnik.

Különbözik-e a vérnyomáscsökkentők preventív hatása a coronariabetegek és a nem coronariabetegek esetében?

A három vizsgálati alcsoportban (nincs cardiovascularis betegség, ismert coronariabetegség, illetve korábbi stroke) a különböző szerek által eredményezett vérnyomáscsökkentés mértéke nem különbözött. Szintén nem észleltek különbséget a három csoportban az ismételt coronariaesemény, illetve a stroke gyakoriságában. Cardiovascularis betegség esetén mind a kockázat, mind a kockázatsökkenés mértéke nagyobbak bizonyult.

Összegezve, nem mutatható ki szignifikáns különbség a kockázatsökkenés mértékében primer vagy szekunder prevencióban történő alkalmazás esetén.

Meghatározza-e önmagában a vérnyomáscsökkentés a gyógyszerek preventív hatását? Létezik-e pleiotrop hatás?

A metaanalízisben szereplő placebokontrollos vizsgálatok alapján 10 Hgmm szisztolés és 5 Hgmm diasztolés vérnyomáscsökkentés esetén becslések szerint 22%-kal csökken a coronariaesemények (RR: 0,78, 95% CI: 0,73–0,83) és 41%-kal a stroke prevalenciája (RR: 0,59, 95% CI: 0,52–0,67). A

kohorszvizsgálatok metaanalízise 61 epidemiológiai vizsgálat alapján igen hasonló eredményt hozott: coronariaesemény: –25% (RR: 0,75, 95% CI: 0,73–0,77); stroke: –36% (RR: 0,64, 95% CI: 0,62–0,66). Egyéves követés után a coronariaesemények gyakorisága 20%-kal, a stroke prevalenciája 32%-kal csökkent, ami arra utal, hogy a vérnyomáscsökkentés és a kockázatsökkenés teljes lehetséges eredményét egy év alatt elérték.

Negyvenhat tanulmányt dolgoztak fel, amelyekben különböző vérnyomáscsökkentőknek a coronariaesemény és a stroke megelőzésére kifejtett hatását vizsgálták. Az öt csoport (thiazid diuretikum, béta-blokkoló, kalciumantagonista, angiotenzinkonvertálóenzim-gátló, angiotenzinreceptor-blokkoló) azonos mértékben csökkentette a vérnyomást, és a coronariaesemények szempontjából sem volt különbség közöttük. A coronariaesemények gyakorisága a különböző monoterápia mellett 15%-kal (RR: 0,85, 95% CI: 0,81–0,89) csökkent. Béta-blokkoló alkalmazásakor a coronariaesemények csökkenése 11% volt, amely közelítette a szignifikancia határát (RR: 0,89, 95% CI: 0,78–1,02).

A stroke gyakorisága szempontjából – azonos vérnyomáscsökkentő hatás mellett – különbséget észleltek. Monoterápia mellett a stroke prevalenciája 27%-kal (RR: 0,73, 95% CI: 0,66–0,80) csökkent. Stroke vonatkozásában az átlagtól szerényebb eredményt (17%-os csökkenés) észleltek béta-blokkoló alkalmazása esetén (RR: 0,83, 95% CI: 0,70–0,99), amely szignifikánsan kisebb, mint a másik négy hatástani csoporttal észlelt kedvező hatás átlaga (29%-os csökkenés, $p=0,03$).

A kalciumantagonisták kismértékben hatékonyabbnak bizonyultak a stroke megelőzése szempontjából (RR: 0,91, 95% CI: 0,84–0,98, $p=0,01$), míg a béta-blokkolók kedvezőtlenebbek voltak, vagyis azonos vérnyomáscsökkentés mellett kisebb mértékben mérséklődött a stroke gyakorisága (RR: 1,18, 95% CI: 1,03–1,36, $p=0,02$). A béta-blokkolóknál megfigyelt kisebb hatékonyság a kalciumantagonistákkal történt összehasonlításra alapult. A kalciumantagonisták nélküli, csak a másik három vérnyomáscsökkentővel történt összehasonlítás jelentősen gyengítette a bizonyítékokat, ekkor a béta-blokkolók „kedvezőtlen” hatása már nem volt szignifikáns (RR: 1,11, 95% CI: 0,86–1,44, $p=0,4$). Ha a kalciumantagonistákat a – béta-blokkolók nélküli – másik három csoporthoz hasonlítjuk, akkor marginális kedvező hatás észlelhető (RR: 0,93, CI: 0,86–1,01, $p=0,07$). A betegek csoportbontása (nincs cardiovascularis betegség, ismert coronariabetegség vagy stroke utáni állapot) nem befolyásolta az eredményeket.

Összegezve, a vérnyomáscsökkentés önmagában meghatározta a kockázatsökkenést, pleiotrop hatást nem sikerült bizonyítani. A különböző hatástani csoportok között nem észleltek számottevő különbséget. Az akut szívinfarktust követően adott béta-blokkoló néhány évig történő adagolása jelent kedvező kivételt.

Csak a hypertóniásoknak kell vérnyomáscsökkentőt adni?

A tenzió csökkentését – nemcsak magasvérnyomás-betegségben, hanem nagy kockázat esetén is – 110/70 Hgmm-ig kedvezőnek észlelték. A coronariaesemények átlagosan 16%-kal csökkentek (RR: 0,84, 95% CI: 0,81–0,89), a szignifikáns eredmény, egy alcsoportot leszámítva, valamennyi vérnyomástartományban megfigyelhető volt. A változás mértéke is hasonló volt, vagyis a kiindulási vérnyomástól független jelenség észlelhető. A stroke vonatkozásában 30%-os csökkenést sikerült elérni (RR: 0,70, 95% CI: 0,64–0,76). Itt a magasabb vérnyomástartományokban a kockázatsökkenés mértéke is nagyobb volt.

Összegezve, a nagy kockázatú betegek vérnyomáscsökkentése – a kiindulási vérnyomástól függetlenül – számottevően mérsékli a coronariaesemény és a stroke valószínűségét, ezért a vérnyomáscsökkentők alkalmazása – a szerzők szerint – a nagy kockázatú, de egyébként nem hypertóniás csoportban is javasolt.

Law és munkatársainak nem sikerült számottevő pleiotrop hatást bizonyítani.

Milyen a mono- és a kombinációs terápia vérnyomás- és kockázatsökkentő hatása a coronariaesemény és a stroke szempontjából?

Monoterápia alkalmazása esetén – függetlenül a gyógyszer hatástani csoportjától – a coronariaesemények gyakorisága 15%-kal, míg a stroke prevalenciája 27%-kal csökkent. Kettős kombináció esetén 25 és 41%-os mérséklődést észleltek. Ugyanakkor három gyógyszert a szokásos adag felével alkalmazva még kedvezőbb eredmény érhető el: a coronariaesemények gyakorisága 45%-kal, a stroke-é 60%-kal csökkent. Magasabb vérnyomásértékeknél nagyobb, alacsonyabbnál mérsékelt hatás észlelhető.

Összegezve, a gyógyszerek számának és mennyiségének növelése vérnyomás- és kockázatsökkentő hatással jár. Különösen kedvező a kis dózisokban alkalmazott hármas kombináció.

Egyéb megállapítások a metaanalízis alapján

Szívelégtelenség

A 64 placebo- és a 31 aktív kontrollos vizsgálatban összesen 17 872 epizódot észleltek. Heterogenitást tapasztaltak a szívelégtelenségben béta-blokkolóval végzett vizsgálatok eredményei között ($p=0,008$). Kardioszelektív vagy alfa- (vasodilatator) hatás hiányában a béta-blokkolók (propanolol, oxprenolol, pindolol, sotalol) kedvező hatása nem volt igazolható (RR: 1,01, 95% CI: 0,76–1,35). Ugyanakkor a modern béta-blokkolókkal 23%-os, szignifikáns kedvező hatást tapasztaltak (RR: 0,77, 95% CI: 0,69–0,87, $p=0,01$). Valamennyi vérnyomáscsökkentő kedvezően befolyásolta a szívelégtelenséget a placebohoz képest, ugyanakkor a hatás a kalciumantagonistákkal volt a legkisebb. A többi gyógyszerrel közvetlenül összehasonlítva szintén a kalciumantagonisták bizonyultak a legkevésbé kedvezőnek (RR: 1,22, 95% CI: 1,10–1,35). A primer és a szekunder prevenció szempontjából a vizsgált szerek között nem volt különbség.

Nem vascularis halálozás és összhálózás

Nem volt különbség a rosszindulatú daganatok előfordulási gyakoriságában (RR: 0,96, 95% CI: 0,85–1,09), és a nem vascularis eredetű halálozásban (RR: 1,00, 95% CI: 0,94–1,06). Az összhálózás szignifikánsan csökkent a vérnyomáscsökkentő vizsgálatokban (RR: 0,87, CI: 0,84–0,9), amely a különböző vizsgálati alcsoportokban is megmutatkozott.

Következtetések

A véletlen besorolásos vizsgálatokkal kapcsolatos, ez ideig legnagyobb metaanalízis a különböző szerek ha-

sonló vérnyomáscsökkentő hatását mutatta. A kockázatsökkentő hatás sem különbözött, vagyis nem sikerült számottevő pleiotrop hatást bizonyítani. A szerzők mindössze a szívinfarktust követően adott béta-blokkoló néhány éves kedvező hatásait, és a kalciumantagonisták mérsékelt, stroke-ot megelőző tulajdonságát látják igazoltnak.

A 10 Hgmm-es szisztolés vagy 5 Hgmm-es diasztolés vérnyomáscsökkenés a coronariaeseményeket negyedével, a stroke gyakoriságát harmadával mérsékli, függetlenül az érbetegség esetleges jelenlététől. Law és munkatársai metaanalízisükben nem észlelték sem a béta-blokkolókat, sem az atenolol szignifikáns kedvezőtlen vagy legalábbis kevésbé kedvező hatását. A fentiek alapján a szerzők azt állítják, hogy sem a béta-blokkolókról, sem az atenololról nem állítható a korábban sokat citált kedvezőtlen eredmény.

A szerzők bizonyítottak és előnyösnek látják a magas cardiovascularis kockázatú, normotóniás személyek „vérnyomáscsökkentő” kezelését.

Eredményeik alapján az angol vizsgálatok csekély jelentőségűnek tartják a „személyre szabott kezelést”, mivel – véleményük szerint – a különböző csoportok között a vérnyomás- és a kockázatsökkentő hatásban nem észlelhető számottevő eltérés. A maximális kockázatsökkentés érdekében a szokásos adagok felét tartalmazó hármas kombinációkat javasolják.

Megjegyzések

Fontos annak a hangsúlyozása, hogy Law közleménye 2009-ben, még a felújított európai ajánlás megjelenése előtt látott napvilágot. Így lehetőség nyílt arra, hogy eredményeiket a legújabb irányelv is tartalmazza. A béta-blokkolókkal kapcsolatos megállapításaira (szívinfarktus utáni kedvező hatás) hivatkozik is az ajánlás. Szintén fontos gondolat a kombinációban, gyakran többes kombinációban alkalmazott terápia előnye.

Ugyanakkor a közlemény több megállapításával kapcsolatosan (például a személyre szabott terápia kis jelentőségű, valamennyi vérnyomáscsökkentő hasonló módon csökkenti a kockázatot, nincs pleiotrop hatás, 110/70 Hgmm-ig javasolt a vérnyomáscsökkentés) számtalan ellenbizonyíték is rendelkezésünkre áll, így nem véletlen, hogy a hatalmas adatbázis ilyen megfigyeléseit és megállapításait a legújabb ajánlás nem vagy csak lényegesen árnyaltabban tartalmazza. A fenti kérdésekben az elkövetkező évek adatai fogják szolgáltatni a végleges állásfoglalást. Az adatok megjelenéséig – az érdekes közlemény áttekintése mellett – az aktuális európai és hazai ajánlások betartására kell szorítkoznunk.

dr. Páll Dénes,

Debreceni Egyetem,
Orvos- és Egészségtudományi Centrum,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika,
Debrecen